

Troubles de la vision de l'enfant : quel conseil génétique ?

Hélène Dollfus, Valérie Pelletier *

De nombreuses affections en ophtalmologie pédiatrique sont génétiquement déterminées ; elles concernent aussi bien le segment antérieur que le segment postérieur de l'œil : à titre d'exemple, certaines formes de cataractes, certaines formes de dysgénésies du segment antérieur, certaines atrophies optiques, ou encore les dégénérescences rétinienne débutant dans l'enfance comme l'amaurose congénitale de Leber.

CONSULTATION D'OPHTALMO-GÉNÉTIQUE

Le conseil en génétique est un acte médical dispensé par un médecin spécialiste en génétique ophtalmologique et repose sur une étroite collaboration interdisciplinaire (médecins, conseillers en génétique, orthoptistes, assistantes sociales et psychologues).

Cette consultation s'adresse aux enfants (prise en charge génétique, confirmation diagnostique moléculaire...), aux parents (projet parental notamment, diagnostic prénatal ou préimplantatoire si indiqué), aux apparentés (frères et sœurs, et tout autre apparenté) susceptibles d'être atteints ou concernés par une maladie génétique ophtalmologique débutant dans l'enfance. Parfois, une seule personne est atteinte par l'affection dans la famille, ce qui n'en exclut pas le caractère génétique. L'examen de certains membres de la famille permet quelquefois de détecter des signes cliniques à minima de l'affection.

La consultation a pour but de répondre aux interrogations d'un patient ou de sa famille sur les conséquences de la maladie génétique pour l'individu lui-même, pour ses proches ou pour la descendance.

Cette consultation peut apprécier le risque génétique de récurrence de la maladie dans la famille, proposer une approche de diagnostic positif moléculaire le cas

échéant, aborder les interventions possibles dans le cadre d'un projet parental ou d'une grossesse en cours et organiser la prise en charge médicale et psychosociale. Dans bien des cas, la durée de cette démarche dépasse très largement le terme de la consultation, soulignant l'importance de la prise en charge pluridisciplinaire et du suivi des patients à l'issue de cette dernière. Les centres de référence maladies rares créés depuis 2004 ont grandement contribué à optimiser la prise en charge des patients atteints de maladies rares.

ANALYSE DU MODE DE TRANSMISSION

Cette analyse nécessite l'établissement d'un arbre généalogique, qui permet de déterminer le mode de transmission. Il est classique de distinguer les pathologies chromosomiques, monogéniques, polygéniques et multifactorielles.

Les anomalies chromosomiques sont à l'origine de syndromes malformatifs généralement complexes qui comportent fréquemment des atteintes oculaires mais très rarement isolées. Dans ces cas, l'indication du caryotype est en général évidente et l'atteinte oculaire souvent au deuxième plan. Parfois, l'affection oculaire est au premier plan et le caryotype doit faire partie d'un bilan ophtalmologique génétique (p. ex. dans le cadre du premier cas d'aniridie dans une famille, pour détecter un syndrome de WAGR lié à une délétion microscopique ou submicroscopique en 11p13 qui peut conduire à une surveillance rénale rapprochée étant donné le risque important de néphroblastome associé à ce syndrome délétionnel).

L'hérédité monogénique est due à une mutation dans un seul gène entraînant un phénotype anormal. Cette hérédité monofactorielle, reposant sur les lois de Mendel, se distingue de l'hérédité polygénique et de

l'hérédité multifactorielle. La figure rappelle les différents modes de transmission monogénique et les risques génétiques de récurrence qu'ils impliquent.

Soulignons que de nombreuses affections héréditaires ophtalmologiques, isolées ou syndromiques, répondent à ces modes de transmission et que, pour certaines, comme les rétinopathies pigmentaires isolées, l'hétérogénéité génétique est telle que leur hérédité peut se décliner sous chacune des formes précédemment décrites.

Un enfant de 6 mois a un nystagmus avec un fond d'œil normal et un électrorétinogramme (ERG) éteint, évoquant le diagnostic d'amaurose congénitale de Leber qui confère à l'enfant une malvoyance sévère. Le risque de récurrence lors d'une future grossesse, pour ses parents, dans le cadre de cette affection autosomique récessive, est de 25 %. L'analyse moléculaire de l'ADN de l'enfant peut permettre d'identifier la mutation responsable de l'affection. Cette étape peut être longue, car plus d'une dizaine de gènes sont connus comme pouvant conduire à ce phénotype. Si une mutation est identifiée, les parents peuvent bénéficier d'une prise en charge spécifique, s'ils le désirent, pour une future grossesse, du fait de la particulière gravité de l'affection (diagnostic prénatal, diagnostic préimplantatoire). De plus, dans la perspective des progrès thérapeutiques futurs, il est important de connaître le gène impliqué pour chaque patient (p. ex. perspective de thérapie génique pour le gène *RPE65*).

L'hérédité polygénique se définit par la transmission d'un caractère déterminé par l'action combinée de plusieurs gènes non allèles (situés sur des régions chromosomiques différentes) et exerçant des actions additives ; elle est encore peu étudiée en ophtalmo-pédiatrie. Le mode de transmission

* Centre de référence pour les Affections rares en génétique ophtalmologique (Cargo), hôpitaux universitaires de Strasbourg, 67000 Strasbourg.
Courriel : helene.dollfus@chru-strasbourg.fr

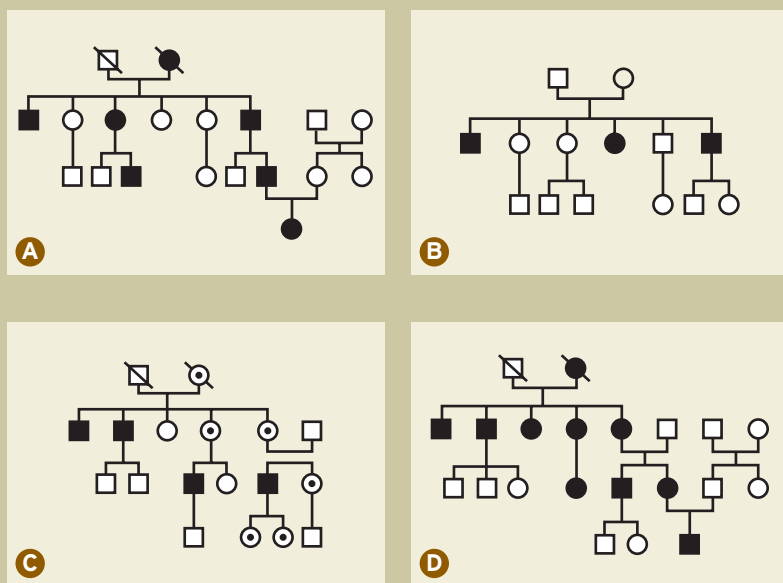


Figure 1 Transmission monogénétique et risque génétique.

- A)** Hérité autosomique dominante: un individu atteint a 50 % de risque de transmettre l'affection à sa descendance (p. ex. cataracte congénitale dominante).
B) Hérité autosomique récessive: le couple de parents d'un enfant atteint a 25 % de risque de transmettre l'affection à leur descendance.
C) Hérité liée à l'X: les femmes conductrices ont 50 % de risque de transmettre le gène atteint si elles ont un garçon (p. ex. rétinopathie pigmentaire liée à l'X).
D) Hérité mitochondriale dite maternelle: seules les femmes transmettent l'affection à leur descendance (p. ex. neuropathie optique de Leber).

multifactoriel, quant à lui, est dû à plusieurs gènes non allèles déterminant un caractère auxquels se rajoutent des facteurs non génétiques environnementaux (p. ex. les fentes palatines).

DIAGNOSTIC MOLÉCULAIRE

Le diagnostic moléculaire consiste à analyser l'ADN du patient (habituellement sur une prise de sang sur EDTA transférée au laboratoire à température ambiante). Si le ou les gènes de l'affection sont identifiés, l'identification de la mutation chez le patient permet entre autres: de confirmer le diagnostic, de détecter par exemple les femmes conductrices (hérité liée à l'X), d'optimiser le conseil génétique en déterminant le risque de récurrence et d'évoquer la possibilité d'une prise en

charge spécifique dans le cadre d'un projet prénatal.

Soulignons que le diagnostic moléculaire de l'affection dépend du niveau de connaissance de la maladie donnée (gène identifié ou non, plusieurs gènes différents pouvant être responsables d'une même présentation clinique) et de la possibilité d'effectuer ce test à titre diagnostique en France ou à l'étranger dans un laboratoire académique ou privé. L'évolution technologique des possibilités de tests est très rapide, cependant un grand nombre d'affections en génétique ophtalmologique sont encore dépourvues de test de routine. Des changements importants dans l'accessibilité et la faisabilité des tests moléculaires interviendront certainement dans ce domaine dans un avenir proche.

DIAGNOSTIC PRÉNATAL ET DIAGNOSTIC PRÉIMPLANTATOIRE

Les options qui peuvent être proposées dans le cadre d'un projet parental doivent être soumises à l'approbation collégiale du centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal (il en existe un par centre hospitalier universitaire) qui en évalue, d'après les textes législatifs, sa particulière gravité, soulevant régulièrement des discussions éthiques autour des cas ophtalmologiques. Sur un plan purement théorique et technique, pour un couple donné avec un risque concernant une maladie héréditaire et pour lequel la mutation est précisément connue, il peut être proposé un diagnostic prénatal ou un diagnostic préimplantatoire.

Le diagnostic prénatal est fait au cours d'une grossesse naturelle pour laquelle, vers 12 semaines d'aménorrhée, est réalisée une biopsie de trophoblaste (ou plus tard une amniocentèse) dont l'ADN (foetal) est analysé à la recherche de la/des mutation(s) préalablement identifiée(s) afin de déterminer le statut du fœtus.

Le diagnostic préimplantatoire est fait lors d'une fécondation in vitro, l'analyse moléculaire d'une cellule embryonnaire à un stade très précoce du développement permettant la réimplantation d'un embryon sain chez la femme.

CONCLUSION

La consultation de génétique doit être proposée aux parents en ophtalmo-pédiatrie si l'affection considérée est susceptible d'être d'origine génétique. Un conseil génétique peut ainsi être réalisé et est optimisé par le diagnostic moléculaire, le cas échéant. Les découvertes de gènes et les progrès en biotechnologie devraient permettre d'améliorer le diagnostic moléculaire de ces affections et de proposer des pistes thérapeutiques variées.

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.